

JP 2003-012554

Japanese Patent Publication JP 2003-012554 relates to a composition for alleviating invasion and promoting wound treatment comprising an antioxidant, a metabolic auxiliary factor containing Vitamin B1, B2, B6 and niacin and/or pantothenic acid, a cell growth promotion factor composed of folic acid, Vitamin B12 and/or Vitamin A, a zinc-containing nucleic acid and protein synthesis auxiliary factor.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-12554
(P2003-12554A)

(43) 公開日 平成15年1月15日 (2003.1.15)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 K 45/06		A 6 1 K 45/06	4 C 0 7 6
9/10		9/10	4 C 0 8 4
31/07		31/07	4 C 0 8 6
31/197		31/197	4 C 2 0 6
31/355		31/355	
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-192738(P2001-192738)

(22) 出願日 平成13年6月26日 (2001.6.26)

特許法第30条第1項適用申請有り 平成13年6月15日
財団法人日本学会事務センター (日本外科代謝栄養学
会) 発行の「外科と代謝・栄養 35巻3号」に発表

(71) 出願人 501255055

東口 高志

三重県鈴鹿市郡山町2002-26

(71) 出願人 500580677

三協製薬工業株式会社

三重県四日市市羽津中2-2-4

(72) 発明者 東口 高志

三重県鈴鹿市郡山町2002-26

(74) 代理人 100109221

弁理士 福田 充広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 侵襲軽減・創傷治療促進用の組成物

(57) 【要約】

【課題】 周術期の侵襲の軽減、創傷を回復し得るような組成物を提供する。

【解決手段】 侵襲軽減・創傷治療促進用の組成物であって、抗酸化剤と、ビタミンB1、B2、B6、ナイアシン又は／及びパン トテン酸を含む代謝補助因子と、葉酸、ビタミンB12又は／及びビタミンAを含む細胞成長促進因子と、亜鉛を含む核酸・タンパク質合成補助因子と、を含む。このようにビタミン類および亜鉛などを含む組成物により、生体内の機能、例えば、代謝促進、細胞成長等の活性化などを誘導し、また抗酸化作用などを補強することにより、生体の活動や修復作用を向上させ、周術期の侵襲を軽減、創傷の回復を促進することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】侵襲軽減・創傷治療促進用の組成物であって、

抗酸化剤と、ビタミンB1、B2、B6、ナイアシン又は／及びパントテン酸を含む代謝補助因子と、葉酸、ビタミンB12又は／及びビタミンAを含む細胞成長促進因子と、亜鉛を含む核酸・タンパク質合成補助因子と、を含む組成物。

【請求項2】前記抗酸化剤が抗酸化ビタミンである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】ビタミンC、ビタミンE、β-カロチン、ビタミンB1、B2、B6、ナイアシン、パントテン酸、葉酸、ビタミンB12、ビタミンA、亜鉛、ビタミンD3及び鉄を含む、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項4】服用可能な液体に分散されている、請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

【請求項5】前記液体が果汁である、請求項4に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、侵襲軽減・創傷治療促進用の組成物に関し、特に、周術期における侵襲の軽減・創傷治療を促進するための組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】一般に、手術を受ける際には手術に先だって麻酔が投与され、その麻酔の作用で体温が低下する。この体温低下は細胞の活動低下等を伴い、患者の回復を遅らせる原因にもなる。また術後に残された創傷に対しては、抗生物質の投与や消毒剤の塗布などにより創感染を防御する措置は施されるが、創傷自体の治癒は患者が持つ自然治癒力に頼っている。このような周術期侵襲は患者にとって体力的、精神的に負担がかかるため、早期に回復させ得るような薬剤などが求められている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、体温中枢を直接薬剤などで調節することはできないため、術中の麻酔時低体温の抑制を図ることは困難であった。また、薬剤、例えば免疫グロブリンなどで免疫力を向上させることは可能であるとしても、患者の自然治癒力全体を向上させることは困難である。

【0004】一方、生体内には細胞の活動を維持するための種々の機構が備わっている。これら機構によりエネルギーが作られ、体温などの維持が図られている。また、近年の細胞生物学の進展により、生体内には、例えば、FGF（繊維芽細胞成長因子）などのように創傷などの治癒力を有する因子が種々存在していることもわかっている。そのため、これら内在因子・機構を介して、患者の恒常性を維持し創傷治癒力等を向上させることにより、周術期の低体温の軽減や創傷回復を促進させ得ることが考えられる。

【0005】そこで、本発明は、周術期の侵襲の軽減、創傷を回復し得るような組成物を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】上記課題に鑑みて、鋭意研究を行った結果、ビタミン類や亜鉛などの生体の内在因子を活性化または補助し得る物質を患者に投与することにより、周術期の低体温を軽減させ、創傷の回復を早めることができることを発見し、本発明に至った。すなわち、本発明は、侵襲軽減・創傷治療促進用の組成物であって、抗酸化剤と、ビタミンB1、B2、B6、ナイアシン又は／及びパントテン酸を含む代謝補助因子と、葉酸、ビタミンB12又は／及びビタミンAを含む細胞成長促進因子と、亜鉛を含む核酸・タンパク質合成補助因子と、を含むことを特徴とする。

【0007】このようにビタミン類および亜鉛などを含む組成物により、生体内の機能、例えば、代謝促進、細胞成長等の活性化などを誘導し、また抗酸化作用などを補強することにより、生体の活動や修復作用を向上させ、周術期の侵襲を軽減、創傷の回復を促進することができる。

【0008】上記抗酸化剤の好適な態様としては、抗酸化ビタミン剤、例えば、ビタミンC、ビタミンE、β-カロチンのいずれかを少なくとも含めることができる。

【0009】また、本発明の一の好適な態様としては、ビタミンC、ビタミンE、β-カロチン、ビタミンB1、B2、B6、ナイアシン、パントテン酸、葉酸、ビタミンB12、ビタミンA、亜鉛、ビタミンD3及び鉄を含めることができる。

【0010】また、本発明の剤形として、組成物を服用可能な液体に分散させた液剤とすることができる。また、この液体としては果汁を用い、味覚的に服用しやすく、また他の栄養成分を同時に服用可能にすることもできる。

【0011】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

【0012】本実施形態における侵襲軽減・創傷治療促進用の組成物には、大きく分けて抗酸化剤と、代謝補助因子と、細胞成長促進因子と、核酸・タンパク質合成補助因子とが含まれる。

【0013】上記抗酸化剤は、疾病や加齢に伴う酸化的ストレスに対して強力な還元作用を有する。このような抗酸化剤としては、例えば、ビタミンC、ビタミンE、β-カロチンなどの抗酸化ビタミンが挙げられる。これら抗酸化ビタミンは、作用するステージが異なることから、いずれか単独で使用するのではなく、同時に使用することが好ましい。また、上記抗酸化ビタミンの一つであるビタミンCは、抗酸化剤として作用するのみならず、cAMP亢進、脂質可溶化作用に直接関与し、また、

コラーゲン形成、生体異物解毒、インターフェロン産生誘導、抗ヒスタミン作用、免疫機能増強、抗ウイルス、抗細菌などの種々の作用を有することから、抗酸化ビタミンとして、少なくともビタミンCを含めることが好ましい。

【0014】上記抗酸化ビタミンを用いる場合、組成物への添加量としては、1日当たりの投与量として、ビタミンCでは100mgから2000mgであり、液性免疫向上のために好ましくは500mg～1000mgである。ビタミンEの含有量は、5IU～600IUであり、好ましくは20IUである。β-カロチンの含有量は、3mg～30mgであり、好ましくは6.6mgである。

【0015】なお、上記抗酸化剤として、上記抗酸化ビタミン剤を好適な実施形態として示したが、抗酸化剤は抗酸化ビタミン剤に限られず、上記抗酸化ビタミン剤に代えて又は補足して、ポリフェノール、カテキンなどの食品等に含まれる抗酸化性物質を用いることができる。

【0016】本組成物に含まれる代謝補助因子として、ビタミンB1、B2、B6、B12、ナイアシン、パントテン酸若しくは葉酸のいずれか又は全てを添加することができる。これら代謝を補助するビタミン群は、糖質、脂質、アミノ酸の代謝に関する補酵素としての役割を有し、生命活動に重要な成分である。例えば、ビタミンB1はTPP（チアミンピロリン酸）として、B2はFMN（フラビンモノヌクレオチド）、FAD（フラビンアデニンジヌクレオチド）として、解糖系、TCA回路、β酸化の調節に関与する。ビタミンB6はピリドキサルリン酸などとしてアミノ酸代謝に関与する。ナイアシンは、NAD、NADPとして、解糖系、脂質代謝に関与する。また、パントテン酸はCoAとして、TCA回路、アミノ酸代謝、脂質代謝に関与する。葉酸はFH4として、アミノ酸代謝、核酸代謝に携わる。ビタミンB12はCOB12として、アミノ酸代謝に関与する。

【0017】従って、これらビタミン群は、それぞれ異なる補酵素を構成する成分であることから、上記代謝補助因子として、上述したビタミン群の全てを用いることが好ましい。特に、これらビタミン群の摂取量は、エネルギー、蛋白質摂取の量により依存的に左右され、周術期患者などの食物摂取量の少ない患者や吸収率、利用率の低下している患者において全体的に不足する傾向がある。そのため、これら患者において、創傷治癒などに必要となる細胞内のエネルギー供給を効率的に行わせるためには、上記全てのビタミン群を組成物に添加することが好ましい。

【0018】上記ビタミン群の組成物への添加量は、1日当たりの投与量として、ビタミンB1が、1日摂取の目安量である1.1mg～11.0mg、好ましくは3mgである。ビタミンB2は、1日摂取目安の1.2mg～12.0mg、好ましくは、3mgである。ビタミ

ンB6は、1日摂取目安の1.6mg～16.0mg、好ましくは5mgである。ビタミンB12は、1日摂取目安の2.4μg～24.0μg、好ましくは10μgである。ナイアシンは、1日摂取目安の16mg～30mg、好ましくは20mgである。葉酸は、1日摂取目安の0.2mg～1.0mg、好ましくは1mgである。パントテン酸は、1日摂取目安の5mg～50mg、好ましくは10mgである。

【0019】また、本組成物に含まれる細胞成長促進因子は、細胞の分化、増殖を促し得る因子であり、この細胞成長促進因子として、例えば、葉酸、ビタミンB12、ビタミンA（βカロチン）若しくは亜鉛などのいずれか又は全てを用いることができる。上述した葉酸、ビタミンB12は、生体内の代謝補助因子としての機能のみならず、細胞の分化・増殖を促す働きを有する。また、ビタミンAは、抗酸化ビタミンとしての機能のほか、細胞分化・増殖を促す機能をも有する。

【0020】これら微量栄養素が不足すると、再生、脱落速度の速い細胞、例えば、侵襲部位の他、赤血球、消化管上皮細胞などが損傷を受け易くなることから、これら成分を積極的に補うことにより、侵襲部位などの治癒を促進させることが可能となる。細胞増殖・分化を促進させることにより、T細胞などの免疫細胞の増殖をも促すことが可能となるため、免疫力を向上させ、創傷などの治癒力や感染に対する防御力を高めることが可能となる。

【0021】各成分の組成物への添加量は、1日当たりの投与量として、葉酸、ビタミンB12、ビタミンA（βカロチン）は上述の通りであり、亜鉛は1.2mg～30mgであり、好ましくは10mgである。

【0022】また、亜鉛は、核酸、タンパク質合成補助因子としても用いることができる。この亜鉛は、体内では、アルブミンやグロブリンなどと結合し、生体をくまなく流通する。低亜鉛血症では、皮膚や消化管などの上皮細胞、骨などから亜鉛が肝臓に動員され、これら上皮組織への欠乏がいち早く起こることが知られている。そのため創傷治癒力を向上させるためには、核酸・タンパク質合成補助因子、例えば、亜鉛を添加することが好ましい。また、亜鉛を用い場合には、食品添加物として許可され又生物学的利用率の高い酵母が産生する亜鉛成分（ジンクイースト）を用いることが好ましい。

【0023】上述したように本組成物の構成成分は、抗酸化剤と、代謝補助因子と、細胞成長促進因子と、核酸・タンパク質合成補助因子とであるが、一つの成分が重複した作用を有する場合もあることから、これら各構成要素として全て異なる物質を用いる必要はなく、一つの物質を複数の構成要素として用いることができる。

【0024】また、上記構成要素以外にも他の添加物質を補足することもできる。例えば、周術期などの食物摂取が少ない患者では、鉄欠乏などが生じることから、組

成物に鉄を添加することもできる。また、カルシウムや、カルシウムの吸収を促進するためのビタミンDなどを添加することもできる。さらには、整腸物質、例えば、ラフィノースなどを添加することもできる。

【0025】上記組成物は、上記各成分を混合し、粉末、顆粒、錠剤などの剤形に構成することもできるが、周術期などの患者が容易に摂取可能とするためには、液剤とすること好ましい。液剤とすれば、経口で摂取できる患者は経口にて、また、経口で摂取できない患者には経管にて、摂取させることが可能となる。

【0026】また、液剤とする場合に、組成物を分散または溶解する液体は、各生物の作用を減退させない服用可能な液体、例えば、水、生理食塩水などを用いることができ、また、経口で摂取する際の味覚を向上させるためには、果汁などを用いることができる。

【0027】なお、以下に実施例を用いて本発明を具体的に説明するが、本発明は、本実施例に限定されるものではない。

【0028】

【実施例】侵襲軽減・創傷治療促進用の組成物として、以下の組成からなる液剤を調整した。 β -カロチン 6.6mg、ビタミンB1 3mg、ビタミンB2 3mg、ビタミンB6 5mg、ビタミンB12 10 μ g、ビタミンC 500mg、ナイアシン 20mg、葉酸 1mg、ビタミンD3 150IU、ビタミンE 20IU、パントテン酸 10mg、亜鉛（ジンクイーストとして）10mg、カルシウム 70mg、リン 20mg、鉄 5mg、ナトリウム 30mg、カリウム 70mg、ラフィノース 2gを混合し、人参抽出液を20%含む果汁液に分散混合した。

【0029】全身麻酔待機手術患者に上記組成液を投与した。具体的には、全身麻酔待機手術患者45例（肝切除3例、十二指腸切除4例、胸部食道切除3例、胃全摘・幽門側胃切除9例、結腸・直腸切除15例、その他11例）のうち無作為に組成液投与群（ $n=22$ ）と非投与群（ $n=23$ ）に分け、投与群には、上記組成液を術前3日、術後7日間経口又は経管的に1日1回投与した。

【0030】投与群と非投与群とで、（1）術中侵襲度として直腸温、（2）術後侵襲度の推移として、血中IL-6値、CRP（C-reaction-peptide）、（3）創傷治療経過として、抜糸までの期間、創部合併症の有無、褥創発生率、（4）微量栄養素の体内推移として、ビタミンA、E、亜鉛、（5）創傷治療関連物質として、総蛋白、アルブミン、レチノール結合蛋白（RBP）、bFGF（basic Fibroblast Growth Factor）を測定した。

【0031】術中侵襲度：手術開始～終了の間での直腸温度差（ $^{\circ}\text{C}$ ）は、非投与群では、 1.03 ± 0.58 であった。

これに対し、投与群では 0.48 ± 0.45 であり、非投与群よりも有意に低値であった。よって、投与群では術中の低体温が軽減されることが示された。

【0032】術後侵襲度：炎症時に産生されるCRP値について、投与群、非投与群との間に差はなかった。一方、急性期炎症応答を媒介するIL-6については、術後3日目及び7日目の血中IL-6値（pg/ml）を測定すると、非投与群では、それぞれ 61.8 ± 63.8 、 40.0 ± 40.7 であった。これに対し、投与群では、それぞれ 48.8 ± 34.1 、 33.7 ± 19.3 であり、非投与群に比して低値で推移した。よって、上記組成液の投与により術後の急性期炎症が軽減されることが示された。

【0033】創傷治療経過：抜糸までの期間（日）は、非投与群では、 8.72 ± 2.69 であった。これに対し、投与群では 7.31 ± 2.54 であり、非投与群に比して短縮された。また、創部合併症（創感染）は、非投与群では、2例（8.7%）に観られたのに対し、投与群では1例（4.5%）のみであった。また、褥創発生率は、非投与群では、9例（39.13%）であったのに対し、投与群では6例（27.3%）であり、非投与群に比して有意に低値であった。このことから、投与群では、非投与群に比して創傷治療経過も良好であり、また、合併症なども抑制されていることから、本組成液投与により患者における創傷治療力および免疫力を向上させ得ることが示された。

【0034】微量栄養素の推移：亜鉛（ $\mu\text{g/dl}$ ）は、術後3、7日目の血中濃度を測定すると、非投与群ではそれぞれ 55.5 ± 18.1 、 68.3 ± 11.7 であったのに対し、投与群ではそれぞれ 63.0 ± 20.4 、 87.9 ± 18.7 であり、有意に高値であった。

【0035】創傷治療関連物質：総蛋白、アルブミン、レチノール結合蛋白は、両者に有意な差は観られなかった。一方、bFGF（pg/ml）は、非投与群では術後3日目に 5.93 ± 5.12 であったのに対し、投与群では術後3日目には 14.01 ± 11.08 と、非投与群に比して有意に高値であった。このことから、投与群では、高い創傷治療効果を示すbFGFの産生を促進させることが可能となり、この結果として、上述した良好な創傷治療経過がもたらされたことが示唆された。

【0036】なお、本実施例では、本組成物の投与期間を術前3日、術後7日としたが、この投与期間を変更することは当業者にとって容易である。また、上記患者における種々の周術期の指標に基づき、1日当たりの組成物投与量の増減、組成物中の成分の補充、置換、削除を行うことも当業者であれば容易に行い得る事項である。

【0037】

【本発明の効果】上記の通り、本発明の組成物によれば、周術期（術中、術後）の侵襲の軽減、および高い創傷治療効果をもたらすことが可能となる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ターム(参考)
A 6 1 K	31/375	A 6 1 K	31/375
	31/409		31/409
	31/4415		31/4415
	31/51		31/51
	31/525		31/525
	31/593		31/593
	31/7088		31/7088
	33/26		33/26
	33/30		33/30
	47/46		47/46
A 6 1 P	17/02	A 6 1 P	17/02
(72)発明者	川口 晋	F ターム(参考)	4C076 AA16 CC19 CC23 CC24
	三重県四日市市羽津中2-2-4 三協製		4C084 AA24 MA21 MA63 ZA89
	薬工業株式会社内		4C086 AA01 BA09 BA18 BC18 BC83
			CB04 CB09 DA14 HA03 HA11
			MA03 MA05 MA21 MA63 NA05
			ZA89 ZC75
			4C206 AA01 CA09 FA44 KA03 KA05
			MA03 MA05 MA41 MA83 NA05
			ZA89 ZC75